

**JERONIMO LUIZ RAUBER**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PANCREATITE CRÔNICA E  
DOENÇA HEPÁTICA DE ETIOLOGIA ALCOÓLICA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA**

**2000**

**JERONIMO LUIZ RAUBER**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PANCREATITE CRÔNICA E  
DOENÇA HEPÁTICA DE ETIOLOGIA ALCOÓLICA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Presidente do Colegiado do Curso: Professor Edson José Cardoso.**

**Orientador: Professor Otávio Galvão Filho.**

**Co-orientador: Professor Antônio Carlos Ferreira da Cunha.**

**FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA**

**2000**

Rauber, J. L. *Associação entre Pancreatite Crônica e Doença Hepática de Etiologia Alcoólica*. Florianópolis, 2000.

37 p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina – UFSC.

1. pancreatite crônica 2. Doença hepática 3. Álcool

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Otávio Galvão Filho e Antônio Carlos Ferreira da Cunha, pela orientação na realização deste trabalho.

Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário, e em especial à Dra. Maria Beatriz C. Shiozawa, pela sua disponibilidade na realização da revisão das lâminas de biópsia hepática.

Aos servidores do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário e do Hospital Governador Celso Ramos, pela paciência e dedicação na busca dos prontuários solicitados para a coleta de dados.

A todos aqueles que me cercaram durante a realização deste trabalho : familiares, amigos e à minha namorada Carolina D. Moriconi, pelo incentivo nos momentos em que os obstáculos que se apresentaram ameaçaram a continuidade do mesmo.



# ÍNDICE

<b>1. Introdução.....</b>	<b>04</b>
<b>2. Objetivo.....</b>	<b>07</b>
<b>3. Método.....</b>	<b>08</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Conclusão.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Referências.....</b>	<b>28</b>
<b>Normas adotadas.....</b>	<b>31</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>32</b>
<b>Summary.....</b>	<b>33</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>34</b>

# 1. INTRODUÇÃO

O alcoolismo é um problema de saúde crescente, especialmente nos países do Ocidente<sup>1</sup>, onde é encontrado em todas as classes sócio-econômicas e grupos culturais. Estimativas norte-americanas apontam para uma prevalência de 25% de problemas relacionados ao álcool em pacientes hospitalizados e um custo anual de 136 bilhões de dólares para a sociedade com as suas complicações médicas e sócio-econômicas.<sup>2</sup>

O consumo crônico de álcool é responsável por alterações patológicas em vários órgãos e praticamente todos os sistemas são vulneráveis aos seus efeitos tóxicos, seja diretamente ou através de seus metabólitos.<sup>1, 3-5</sup>

Focalizando o aparelho digestivo, encontramos associações etiológicas bem definidas entre o consumo de álcool e algumas enfermidades como a doença hepática alcoólica – DHA (esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose hepática) e a pancreatite crônica<sup>1, 3-10</sup>. Nesta, o álcool aparece como o principal fator etiológico, pelo menos nos países ocidentais e no Japão.<sup>7, 9-14</sup>

No que concerne ao acometimento simultâneo do fígado e do pâncreas num mesmo paciente alcoolista, os dados da literatura são bastante variáveis<sup>1,3,4,6,7-10,12,13,15-19</sup>. Estudos recentes vêm demonstrando claramente que esta associação existe e que pode atingir proporções significativas nestes indivíduos<sup>3,7,12,16,17,18</sup>, sobrepujando uma antiga premissa clínica amplamente difundida de que as duas entidades nunca ou raramente ocorriam associadas.<sup>1,4,6,8-10,13,15,20</sup>

Várias hipóteses têm sido aventadas tanto por aqueles que defendem a raridade ou a não ocorrência da associação, quanto por outros que reconhecem

esta relação como freqüente. Alguns fatores são utilizados para apoiar tais hipóteses, na tentativa de explicar tal divergência, entre os quais, citam-se:

- as variáveis 1) idade<sup>9,12,16,17</sup>, 2) tempo e quantidade da ingestão alcoólica<sup>3,9,12,16,18</sup>, 3) dieta<sup>4,9</sup> e 4) biotipo<sup>4</sup>;
- princípios metodológicos diferentes com 1) estudos procurando identificar alterações pancreáticas em pacientes cirróticos e vice-versa<sup>16</sup> e 2) relatos baseados em dados clínicos e laboratoriais *versus* dados de biópsia e/ou necrópsia<sup>3,9,12,13</sup>;
- teorias postulando que 1) a cirrose estabelecida conferiria efeito protetor ao pâncreas<sup>7,8</sup>, 2) o órgão afetado mais severamente obscureceria danos menores, embora significantes em outros órgãos<sup>7</sup>, 3) haveria uma susceptibilidade maior do pâncreas ou do fígado aos efeitos do álcool geneticamente determinada<sup>4,9,10,16</sup>, 4) a pancreatite crônica só se desenvolveria na presença de obstrução ductal<sup>15</sup> ou 5) a esteatose encontrada em pacientes portadores de pancreatite crônica poderia refletir somente o consumo de álcool imediatamente antes da biópsia e não uma disfunção hepática verdadeira<sup>10</sup>.

Considerando somente a freqüência de doença hepática alcoólica em pacientes cujo diagnóstico primário foi o de pancreatite crônica alcoólica, os valores encontrados variam de 5 a 70%.<sup>3,6,9,10,12,13,16-18</sup>

Tendo em vista que a maioria dos pacientes com doença hepática alcoólica associada à pancreatite crônica não apresenta sintomas indicativos de hepatopatia<sup>3,9,12,13,16,21</sup> e considerando que há pobre correlação entre as provas bioquímicas hepáticas e os achados histopatológicos do fígado<sup>3,12,16,22</sup>, encontra-se na biópsia hepática o procedimento de eleição (padrão ouro) na confirmação dessa associação.<sup>3</sup>

Vinte e sete a 67% dos portadores de pancreatite crônica experimentam dores severas o suficiente para se indicar a cirurgia<sup>23</sup>, que é igualmente indicada em outras complicações da doença, computadas com diferentes taxas de ocorrência entre os estudos.<sup>10,12,13,19,22</sup>

O conhecimento da associação não teria, portanto, caráter meramente especulativo, mas interesse prático<sup>13</sup> e importância significativa, uma vez que permitiria melhor manejo dos pacientes em geral<sup>1,6</sup> e, especialmente, uma melhor determinação de seus riscos cirúrgicos<sup>3,6</sup>

Sendo assim, este estudo visa determinar a taxa de concomitância de lesões hepáticas induzidas pelo álcool em pacientes internados com diagnóstico de pancreatite crônica alcoólica.

## **2. OBJETIVO**

Determinar a frequência da associação de lesões hepáticas de etiologia alcoólica em pacientes admitidos no hospital com diagnóstico de pancreatite crônica alcoólica.



### **3. MÉTODO**

#### **3.1. Caracterização**

A amostra constituiu-se de 20 pacientes com diagnóstico comprovado de pancreatite crônica alcoólica, sendo 18 do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Dezenove eram brancos e 1 pertencia à raça negra. A idade média era de 35,7 anos (variação de 21 a 53 anos).

#### **3.2. Ambiente**

A coleta de dados desenvolveu-se no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) dos hospitais Universitário (H.U.) e Governador Celso Ramos (H.G.C.R.), ambos situados na cidade de Florianópolis – SC.

#### **3.3. Delineamento da pesquisa e procedimentos**

Trata-se de um estudo retrospectivo clínico, transversal. Os dados foram coletados segundo um protocolo de pesquisa (apêndice 1). Foram obtidos os prontuários de pacientes com diagnóstico de pancreatite crônica internados nas instituições acima referidas nos anos de 1973 a 2000. Destes, foram selecionados os pacientes elegíveis para o estudo, de acordo com os seguintes critérios:

- história prévia de etilismo;

- comprovação diagnóstica da pancreatite crônica através de: ultrasonografia de abdome, tomografia computadorizada de abdome, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada ou exame histopatológico de tecido pancreático de biópsia ou necrópsia, cujas conclusões, associadas ao quadro clínico, se enquadrassem nas categorias de pancreatite crônica definitiva ou provável, de acordo com os critérios da Associação Japonesa de Pesquisa de Doenças Pancreáticas<sup>24</sup> (apêndice 2). Foram ainda considerados exames comprobatórios do diagnóstico de pancreatite crônica as radiografias simples de abdome apresentando calcificações em topografia pancreática.
- ausência de outra possível etiologia para a pancreatite crônica que não fosse o álcool;
- ausência de diagnóstico prévio de hepatopatia de qualquer etiologia;
- tenham sido submetidos à biópsia hepática para a pesquisa do acometimento do fígado pelo álcool, apresentando ou não sinais ou sintomas sugestivos de hepatopatia no momento da realização da mesma.

Foram considerados inelegíveis para o estudo os pacientes que não preenchessem totalmente os critérios diagnósticos, mesmo quando apresentavam quadro clínico compatível com pancreatite crônica, boa resposta à terapia aplicada para a doença e quando eram afastadas outras possíveis causas para tal quadro (antes classificados como portadores de “suspeita de pancreatite crônica”).<sup>24</sup>

As variáveis clínicas e demográficas foram obtidas através da análise dos prontuários de pacientes considerados elegíveis e transcritas para o protocolo de pesquisa. Estas incluíam: sexo, raça, idade no momento da biópsia hepática, ingesta alcoólica em gramas de etanol por dia, duração da ingesta alcoólica em anos no momento da biópsia, tempo decorrido entre o início da ingesta alcoólica

e o primeiro episódio de dor pancreática em anos, presença ou não de marcadores virais para vírus da hepatite no momento da biópsia, estudo da bioquímica hepática no momento da biópsia (tendo sido considerados o nível de bilirrubinas, a albumina sérica e o tempo e a atividade de protrombina – TAP ), presença ou não de sinais clínicos sugestivos de hepatopatia no momento da biópsia e a conclusão dos laudos das mesmas.

Todas as lâminas de biópsia hepática ainda disponíveis nos serviços de anatomia patológica foram revisadas por uma única patologista, que utilizando-se de três tipos de coloração (hematoxilina e eosina, tricromo de Masson e reticulina), classificou as biópsias como “normais” ou “alteradas”, apontando neste último caso, se as alterações encontradas poderiam ser: 1) sugestivas de etiologia alcoólica; 2) não características, mas compatíveis com a etiologia alcoólica; 3) sugestivas de lesão a vírus; 4) sugestivas de colestase extra-hepática ou 5) apenas alterações inespecíficas. As três últimas categorias serviram tão somente para a exclusão de outra possível etiologia para a doença hepática que não fosse o álcool.

Os pacientes cujas lâminas de biópsia hepática não se encontravam mais disponíveis para a realização da revisão foram classificados de acordo com os laudos das mesmas.

Foram consideradas “sugestivas de etiologia alcoólica” as alterações compreendidas dentro do espectro da doença hepática alcoólica (esteatose hepática; hepatite alcoólica e cirrose hepática) que apresentavam vários parâmetros morfológicos que sugerissem tal etiologia, tais como: hialino de Mallory, polimorfonucleares, esteatose e fibrose peri-venular ou peri-hepatocítica.

Os cortes de tecido hepático com alterações compreendidas dentro do espectro da doença hepática alcoólica, mas sem os referidos aspectos



histológicos foram classificados como sendo somente “não características, mas compatíveis com a etiologia alcoólica”.

As variáveis foram lançadas em uma base de dados, em computador, e submetidas à análise estatística utilizando o programa EpiInfo 6<sup>®</sup>, versão 6.04b.

Para determinar a significância estatística dos resultados foi considerado um valor de “p” menor que 0,05.

## 4. RESULTADOS

Dos vinte pacientes envolvidos no estudo, 18 (90%) pertenciam ao sexo masculino e 2 (10%) ao sexo feminino. Dezenove pacientes eram da raça branca (95%), e 1 (5%) da raça negra.

A idade média dos pacientes no momento da realização da biópsia hepática era de 35,7 anos, variando de 21 a 53 anos, com mediana de 34 anos.

A ingesta alcoólica dos pacientes variou entre 24 e 368 gramas de etanol por dia, média de 141,2 gramas e mediana de 147 gramas. Quanto ao tempo de ingesta, variou entre 6 e 32 anos, média de 15,2 anos e mediana de 14,5 anos.

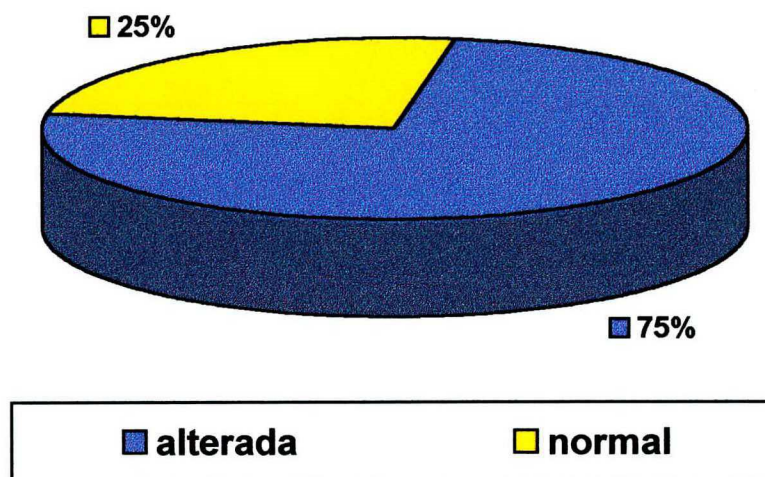
O tempo decorrido entre o início da ingesta alcoólica e o primeiro episódio de dor com características clínicas compatíveis com dor de origem pancreática variou de 5 a 30 anos, média de 13,6 anos e mediana de 14 anos.

Dos 20 pacientes estudados, 10 (50%) não tinham em seus prontuários resultados relativos à pesquisa de marcadores virais para vírus da hepatite, enquanto 10 (50%) apresentavam resultados negativos para tais exames.

A bioquímica hepática estava alterada em 12 (60%) dos 20 pacientes e nos 8 (40%) restantes esta encontrava-se dentro dos limites da normalidade.

Sinais clínicos de doença hepática estavam presentes em 14 (70%) dos 20 pacientes estudados e não foram encontrados nos outros 6 (30%).

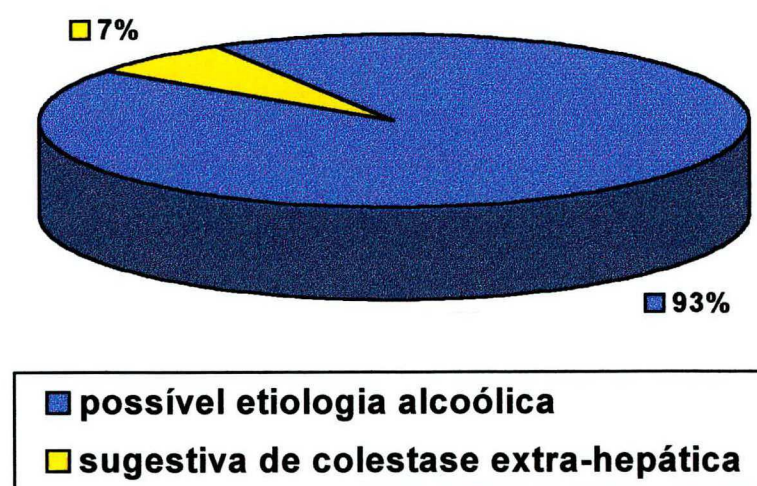
As biópsias hepáticas foram consideradas alteradas em 15 (75%) dos pacientes e normais em 5 (25%) deles. Amostras evidenciando congestão hepática foram consideradas dentro dos limites da normalidade, uma vez que refletem somente um distúrbio hemodinâmico subjacente e não lesão hepática verdadeira (figura 1).



**Figura 1:** Frequência dos resultados da análise anatomopatológica das amostras de tecido hepático (n=20).

Das 15 amostras de tecido hepático consideradas alteradas, 5 (33,3%) eram sugestivas de etiologia alcoólica, 9 (60%) tinham padrão não característico, mas eram compatíveis com etiologia alcoólica e 1 (6,7%) era sugestiva de colestase extra-hepática.

Portanto, somando-se o primeiro e o segundo subgrupo, tem-se um total de 14 (93%) casos com lesão de possível etiologia alcoólica (figura 2).



**Figura 2:** Etiologia da doença hepática nos pacientes com biópsia hepática alterada (n=17).

As conclusões apresentadas nos laudos das biópsias hepáticas e suas respectivas frequências estão listadas na tabela I.

CONCLUSÃO	FREQÜÊNCIA	PERCENTUAL (%)
<i>ESTEATOSE*</i>	4	20
<i>ESTEATOSE COM FIBROSE*</i>	1	5
<i>HEPATITE ALCOÓLICA*</i>	1	5
<i>HEPATOPATIA CRÔNICA*</i>	3	15
<i>CIRROSE*</i>	5	25
<i>COLESTASE</i>	1	5
<i>NORMAL</i>	5	25
<b>Total (n=20)</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

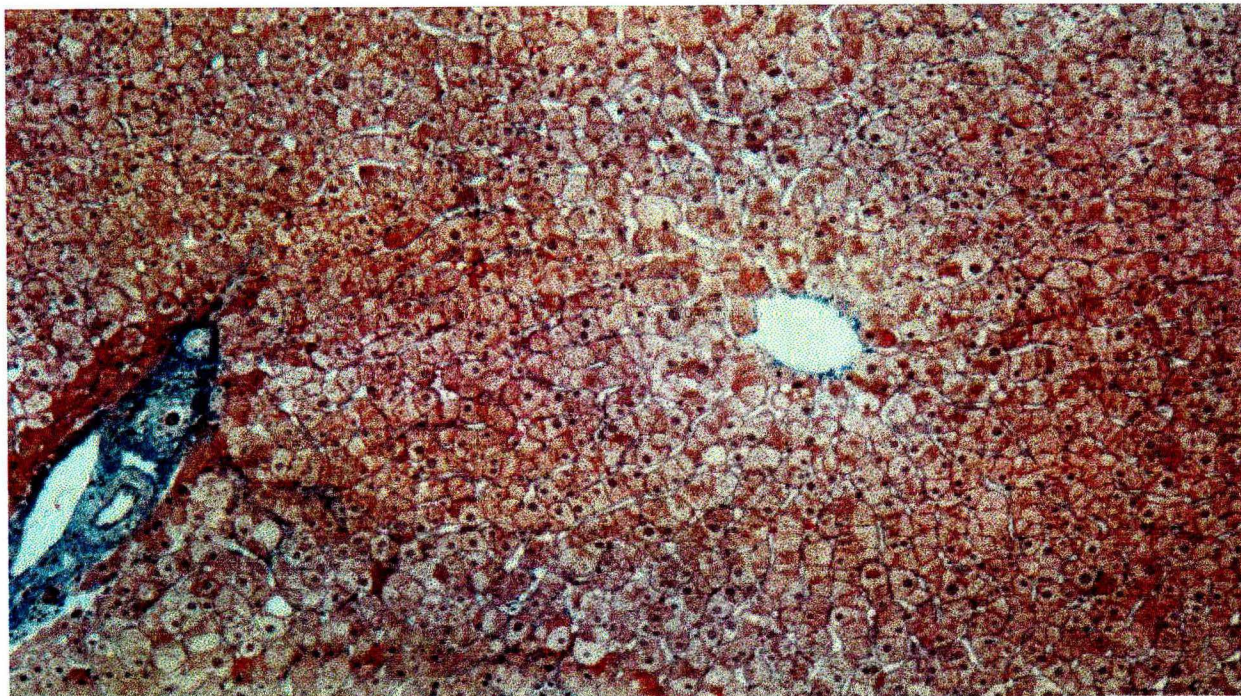
**Tabela I:** Conclusões dos laudos das biópsias hepáticas dos pacientes estudados (n=20).

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 1999/2000.

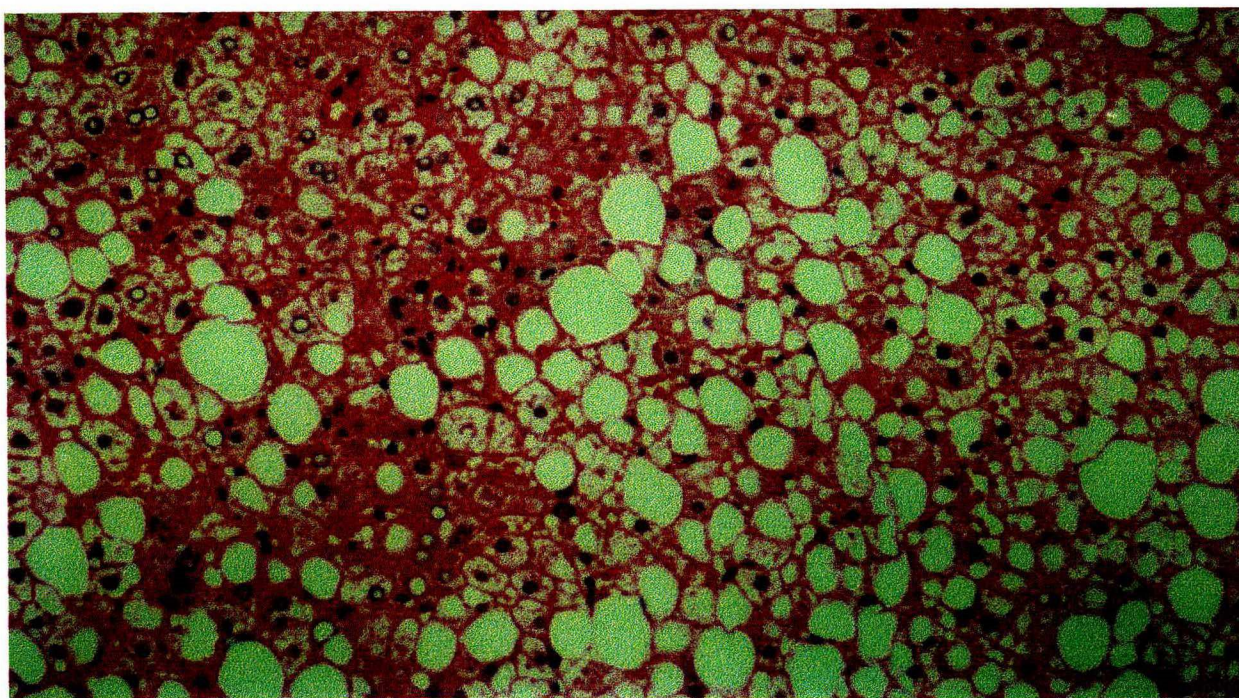
\* Possível etiologia alcoólica.

As figuras 3,4,5,6 e 7 mostram cortes de tecido hepático de pacientes incluídos no estudo.



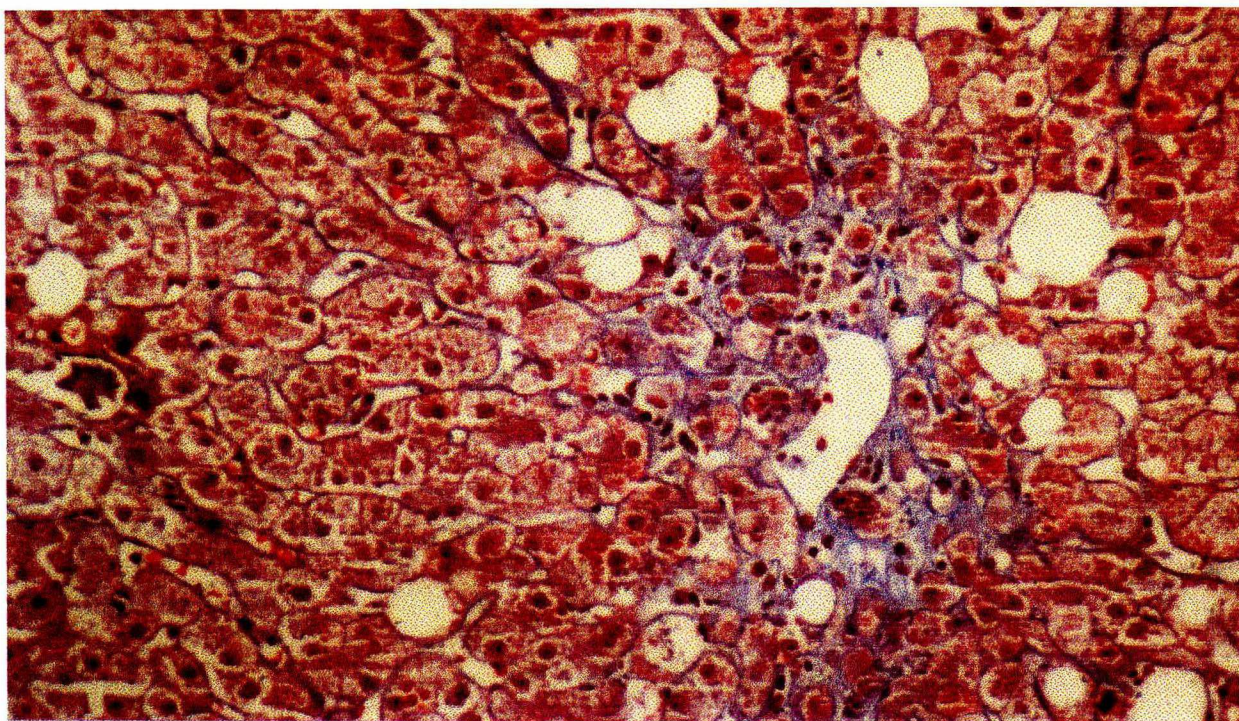


**Figura 3:** Microfotografia mostrando arquitetura hepática geral preservada. Veia centro-lobular, lóbulo e espaço-porta sem particularidades (tricromo de Masson – 100x).

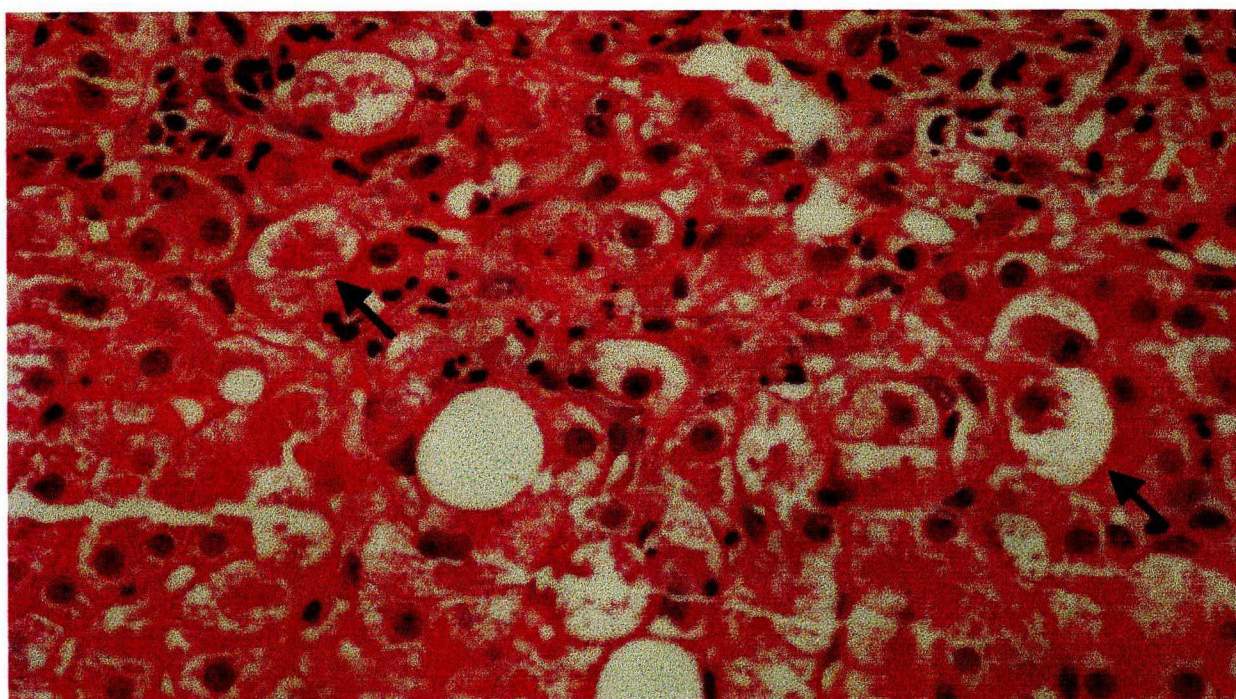


**Figura 4:** Microfotografia mostrando esteatose hepática. Macrovesículas de gordura no citoplasma dos hepatócitos (padrão não característico, mas compatível com etiologia alcoólica/hematoxilina e eosina – 200x).



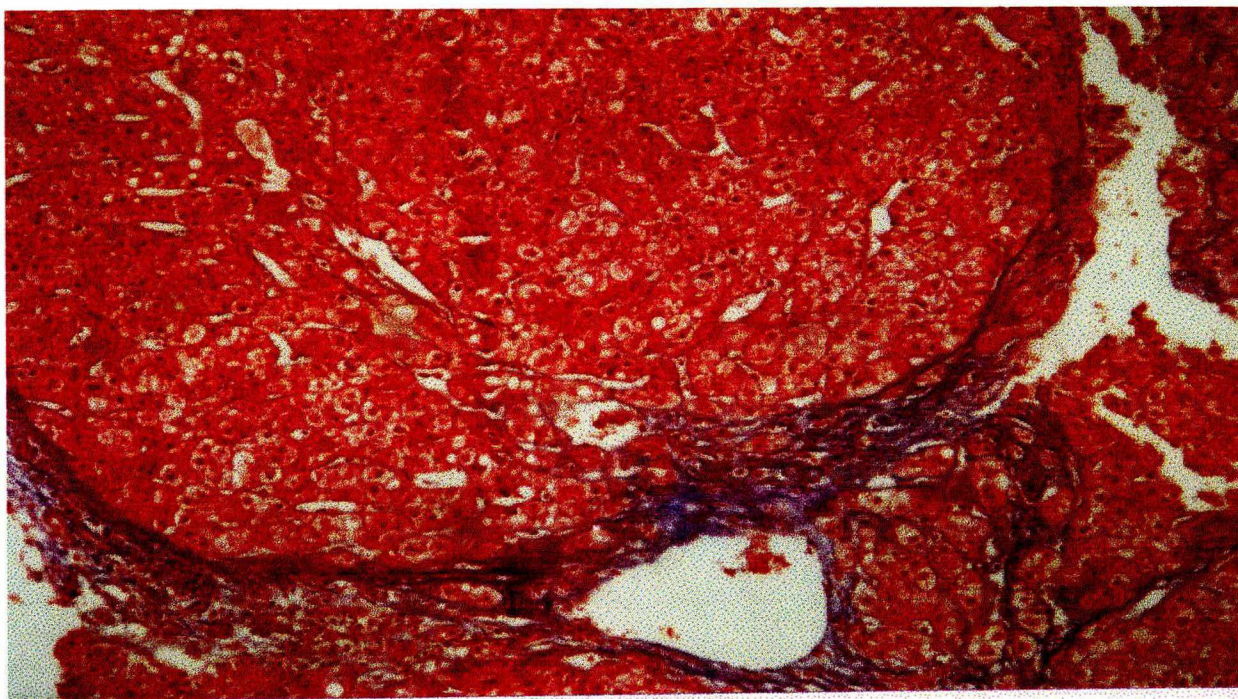


**Figura 5:** Microfotografia evidenciando esteato-hepatite, com fibrose perivenular de padrão aracneiforme (sugestiva de etiologia alcoólica/tricromo de Masson – 200x).



**Figura 6:** Microfotografia mostrando pormenor da esteato-hepatite da figura 5, com polimorfonucleares e hialino de Mallory – setas (sugestiva de etiologia alcoólica/hematoxilina e eosina – 400x).





**Figura 7:** Microfotografia mostrando cirrose hepática, com micronódulo e septo fibroso delicado (padrão não característico, mas compatível com etiologia alcoólica/tricromo de Masson – 100x).

Quando foram comparados os pacientes cirróticos com os não-cirróticos, os resultados encontrados, embora sem significância estatística ( $p > 0,05$ ), foram os seguintes:

1. A idade média dos pacientes cirróticos era maior que a dos não-cirróticos (37,2 e 35,3 respectivamente);
2. A ingesta alcoólica dos pacientes cirróticos, em gramas de etanol por dia, foi maior que a ingesta dos pacientes não-cirróticos (152,6 e 136,4 respectivamente);
3. O tempo de ingesta alcoólica dos pacientes cirróticos, em anos, foi maior que a dos pacientes não-cirróticos (18,2 *versus* 14,2);
4. Dos 5 pacientes cirróticos, todos apresentavam estudo bioquímico hepático alterado, enquanto que no grupo dos não-cirróticos, 7 (46,7%) apresentavam

estudo bioquímico alterado, sendo que em 2 destes a biópsia hepática era normal e 8 (53,3%) tinham valores normais para esta variável;

5. Todos os pacientes cirróticos apresentavam sinais clínicos sugestivos de doença hepática no momento da biópsia, enquanto que no grupo dos não-cirróticos, 9 (60%) apresentavam tais sinais e 6 (40%) não apresentavam qualquer desses sinais. Dois dos 5 pacientes com biópsia hepática normal apresentavam sinais clínicos compatíveis com comprometimento hepático.



## 5. DISCUSSÃO

Foi suplantada a premissa clínica de que num mesmo paciente alcoolista a doença hepática alcoólica e a pancreatite crônica alcoólica seriam mutuamente excludentes ou raramente ocorreriam concomitantemente. Considerando as diferentes taxas com que essa associação é relatada na literatura, nosso estudo visou determinar a freqüência do acometimento hepático pelo álcool em pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica em nosso meio. Para tal fim, foram utilizados os resultados do exame anatomopatológico de fragmentos de biópsia hepática ou necrópsia.

Jalleh, R.P., Gilbertson, J.A., et al<sup>10</sup> encontraram esteatose em 35% de 52 pacientes submetidos à cirurgia por pancreatite crônica incluídos em seu estudo, dos quais 40 tinham etiologia alcoólica, mas afirmaram que a esteatose revelaria tão somente o *status* da ingesta alcoólica dos pacientes imediatamente antes da biópsia e não uma deficiência funcional verdadeira do fígado. Concluíram ainda, apoiados no fato de que nenhum dos pacientes apresentava quadro histológico compatível com cirrose e que uma reação inespecífica de inflamação portal foi encontrada em 92%, que esta reação refletiria apenas uma migração de células inflamatórias originárias do pâncreas e não uma hepatotoxicidade verdadeira.

Em nosso estudo, encontramos esteatose isolada em 4 (20%) e esteatose com fibrose em 1 (5%) dos pacientes estudados.

Dutta, S.K., Mobrahan, S., et al<sup>6</sup>, em seu estudo com uma fase retrospectiva e outra prospectiva, no qual pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica que apresentavam hepatomegalia ou resultados de provas de

função hepática alterados por 10 ou mais dias tiveram seu fígado biopsiado, encontraram esteatose mínima ou histologia normal em 33% dos casos e cirrose alcoólica em 28% (n=30 pacientes; idade média de 47,2 anos).

Adams, H.W., Webster, P.D., et al<sup>1</sup>, em estudo de necrópsia não encontraram nenhum caso de cirrose em 21 pacientes com diagnóstico primário de pancreatite crônica que haviam consumido pelo menos 180 a 200 gramas de etanol por dia por um período médio de 15 anos.

Afroudakis, A. e Kaplowitz, N.<sup>21</sup>, analisando amostras de tecido de biópsia hepática de 24 pacientes com pancreatite crônica alcoólica e estenose do ducto colédoco, relataram a presença de alterações parenquimatosas sugerindo doença hepática alcoólica em 12,5% dos casos. Em nenhum desses casos a doença apresentava-se sob a forma de cirrose.

Greiner, L., Schubert, E., et al<sup>17</sup> encontraram cirrose alcoólica comprovada por biópsia em 30,7% de 65 pacientes com pancreatite crônica em um estudo retrospectivo envolvendo 112 pacientes alcoolistas estudados através de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e biópsia hepática.

No mesmo ano, Dani, R., Nogueira, C.E.D., et al<sup>12</sup> publicaram seu trabalho com 60 pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, prospectivo, que revelou resultados de biópsia hepática alterados em 96,5% dos casos, tendo a cirrose contribuído com 13,3% e a esteatose com 26,2% para esse valor.

Angelini, G., Merigo, F., et al<sup>9</sup> encontraram biópsias hepáticas alteradas em 72,5% dos 40 pacientes do subgrupo de pancreatite crônica em seu estudo prospectivo, sendo que a cirrose esteve presente em 12,5% dos casos e a doença hepática alcoólica atingiu a soma de 42,5% dos casos.

Investigando a incidência de dano hepático em 107 pacientes com calcificações pancreáticas radiologicamente confirmadas, Mörl, M. e Piechulek, H.<sup>18</sup> encontraram achados normais ou insignificantes em 40% dos casos. Dos



60% restantes, 17% apresentavam hepatite alcoólica ou cirrose incipiente e 11% cirrose hepática estabelecida.

Wilson, C, Auld, C.D., et al<sup>19</sup> realizaram biópsia hepática em 39 pacientes submetidos à cirurgia por pancreatite crônica para investigar evidências de doença hepatobiliar. As biópsias revelaram doença hepática alcoólica em somente 7,6% dos mesmos e exame histológico com características sugestivas de lesão prévia pelo álcool em 5,1%, perfazendo 14,3% para uma possível etiologia alcoólica.

Sofia, C., Cadime, A., et al<sup>16</sup> encontraram lesões hepáticas muito provavelmente induzidas pelo álcool em 63,5% de 20 pacientes do subgrupo com pancreatite crônica alcoólica em seu estudo, que incluía pacientes com ingesta alcoólica média igual ou superior a 80 gramas de etanol por dia por 5 ou mais anos. Concluíram que a taxa de cirrose coexistente não é alta, mas somando os casos de cirrose estabelecida com aqueles que apresentavam lesões consideradas pré-cirróticas chegaram a uma taxa de 18,7%.

Lesur, G., Levy, P., et al<sup>22</sup>, estudando através de biópsia hepática 50 pacientes com pancreatite crônica alcoólica e estenose do colédoco, relataram a presença de histologia normal em 12% dos casos e doença hepática alcoólica em 19%, dos quais 10% encontravam-se sob a forma de cirrose.

Gullo, L, Campione, O., et al<sup>13</sup> biopsiaram, através de ressecção cuneiforme, o fígado de 50 pacientes consecutivos submetidos à cirurgia por pancreatite crônica alcoólica e encontraram doença hepática alcoólica associada em 44% dos pacientes, com cirrose em 14%. A biópsia hepática foi considerada normal em 24% dos casos.

Chebli, J.M.F., Lobo, E., et al<sup>3</sup> relataram a presença de biópsia hepática normal em 19%, doença hepática alcoólica em 50% (não considerando esteatose moderada como doença hepática alcoólica significativa) e cirrose em 6% de 32

pacientes com pancreatite crônica alcoólica sem evidências clínicas ou laboratoriais que sugerissem falência hepática.

Em nossa amostra de 20 pacientes, encontramos em 14 (70%), lesões hepáticas de possível etiologia alcoólica, que se encontrava sob a forma de cirrose em 5 (25%) dos casos. Cinco (25%) dos pacientes tinham biópsias hepáticas consideradas normais, levando a uma taxa de 75% de alterações.

Esse valor (70%) é superior aos citados, no que diz respeito à taxa de doença hepática alcoólica associada à pancreatite crônica (variando de 12,5 a 63,5% entre os autores). Quando se considera somente a ocorrência de cirrose hepática associada à pancreatite crônica alcoólica, a frequência por nós encontrada encontra-se dentro da ampla faixa de variação relatada (0 a 30,7%).

A cirrose hepática ocorre freqüentemente em alcoolistas, enquanto a pancreatite crônica é infreqüente nesses pacientes<sup>15</sup>. A pancreatite crônica alcoólica ocorreria em pacientes por volta de 38 anos de idade<sup>9</sup>, ou após aproximadamente 18 anos de alcoolismo<sup>12</sup>. Já a cirrose alcoólica afetaria pacientes na sexta década de vida<sup>9</sup>, ou após 29 anos de consumo crônico de etanol.<sup>12</sup>

Uma das teorias formuladas para explicar tal diferença na prevalência de cirrose e pancreatite crônica nos alcoolistas, seria a de que cirrose seria mais freqüente em pacientes brevilíneos, enquanto que a pancreatite crônica seria mais freqüente em longilíneos.<sup>4</sup>

Tanaka, T.<sup>15</sup> afirmou que a cirrose hepática e a pancreatite crônica provavelmente raramente ocorreriam simultaneamente no mesmo paciente e postulou que a pancreatite crônica só se desenvolveria em pacientes com algum grau de obstrução dos ductos pancreáticos. Usou como argumentos para tal, seus experimentos realizados em cães com obstrução incompleta do ducto pancreático principal aos quais era administrado álcool e posteriormente



desenvolviam pancreatite crônica e os relatos de literatura que demonstram que em pacientes com *pancreas divisum* ( nos quais o ducto de Wirsung e o de Santorini abrem-se separadamente no duodeno e uma relativa estenose pode ocorrer neste último) submetidos aos efeitos do álcool em excesso, surge pancreatite crônica severa somente na região dorsal do órgão (drenada pelo ducto de Santorini).

Outros autores têm sugerido que fatores genéticos (tais como genes do complexo de histocompatibilidade – HLA)<sup>3,9,10,14,16</sup>, nutricionais<sup>9,14,16</sup> e imunológicos<sup>16</sup> poderiam determinar uma susceptibilidade maior à cirrose ou à pancreatite crônica.

Estas hipóteses não foram testadas ou analisadas em nosso estudo.

Angelini et al<sup>9</sup> sugeriram que os pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica, porém sem cirrose hepática concomitante, poderiam mais tarde vir a desenvolver a doença se mantivessem o seu hábito de beber, baseados no fato de que em seu estudo os pacientes com pancreatite crônica e cirrose apresentavam idades significativamente maiores que aqueles do grupo com pancreatite crônica, porém sem cirrose ( $56,4 \pm 6,5$  versus  $43 \pm 10,7$ ). No entanto, Greiner et al<sup>17</sup>, não encontraram diferença estatisticamente significativa nas idades dos pacientes com pancreatite crônica e cirrose quando comparadas àquelas de pacientes com pancreatite crônica sem cirrose no momento do diagnóstico ( $43,3$  versus  $42,4$ ).

Em nosso estudo, não houve diferença significativa entre as idades médias dos pacientes cirróticos e dos não-cirróticos, embora a idade média dos pacientes cirróticos fosse maior que a dos não-cirróticos no momento do diagnóstico.

Tomando a variável “ingesta alcoólica”, em gramas de etanol por dia, enquanto Gullo et al<sup>13</sup> encontraram diferenças estatisticamente significativas

entre o grupo de pacientes com pancreatite crônica alcoólica e doença hepática alcoólica associada e o grupo com pancreatite crônica isolada, mostrando que os primeiros ingeriam quantidades maiores de álcool, Dani et al<sup>12</sup> relataram que o inverso ocorria, quando compararam pacientes portadores de pancreatite crônica e cirrose com os pancreopatas sem cirrose em seu estudo. Para Dutta et al<sup>6</sup> (comparando pacientes pancreopatas com ou sem doença hepática associada) e Angelini et al<sup>9</sup> (comparando portadores de pancreatite crônica alcoólica cirróticos ou não-cirróticos), não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. O mesmo se aplica para nosso estudo, no qual encontramos, embora sem diferenças significativas, que os pacientes cirróticos ingeriam quantidades maiores de álcool quando comparados com os não-cirróticos.

Quanto ao tempo de ingesta de etanol, em anos, Mörl e Piechulek<sup>18</sup> postularam que este fator seria o determinante nas maiores ou menores taxas de acometimento hepático simultâneo em pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica. De fato, Gullo et al<sup>13</sup> encontraram tempos de ingesta alcoólica significativamente maiores nos pacientes com pancreatite crônica e cirrose que naqueles com pancreatite crônica não-cirróticos, mas quando compararam aqueles com pancreatite crônica isolada com aqueles que apresentavam qualquer forma de doença hepática alcoólica acompanhante, essa diferença não foi significativa. Já Dutta et al<sup>6</sup> e Dani et al<sup>12</sup> não encontraram diferenças significativas para esta variável quando compararam pacientes portadores de DHA e pancreatite crônica com aqueles portadores de pancreatite crônica isolada. No estudo de Dani et al<sup>12</sup> não houve diferença mesmo quando foram comparados os pacientes cirróticos com os não-cirróticos, o que é compatível com os resultados do nosso estudo.



Greiner et al<sup>17</sup> demonstraram que os achados de exames laboratoriais de rotina foram de pequeno valor quando comparados aos achados morfológicos. Dani et al<sup>12</sup> relataram que os cirróticos não poderiam ser individualizados a partir de parâmetros laboratoriais como nível sérico de albumina, fosfatase alcalina ou transaminases e o tempo e atividade de protrombina – TAP.

A amostra estudada não permitiu determinar se a bioquímica hepática poderia funcionar como parâmetro para individualizar os pacientes cirróticos.

É importante ressaltar, no entanto, que o presente estudo é do tipo retrospectivo clínico, que não permite uma análise estatística confiável. O tamanho da amostra (n=20) não permite testar associações, uma vez que não é suficientemente grande para detectar diferenças entre médias ou proporções em nível de significância estatística de 95%. Além disso, pacientes portadores de sinais clínicos que pudessem sugerir doença hepática não foram excluídos. Encontramos ainda, dificuldades na coleta de dados dos prontuários e na tarefa de encontrar as lâminas ou blocos de parafina contendo material de biópsia ou necrópsia, fato que impossibilitou a realização de uma revisão em todas as amostras.

Ainda, considerando uma posição já fragilizada dos doentes perante os médicos ou outros profissionais e estudantes da área de saúde e o impacto negativo que algumas informações podem trazer à imagem dos pacientes, torna-se difícil quantificar com exatidão a ingesta alcoólica destes indivíduos em gramas de etanol por dia ou em anos de duração.

Estes fatos, entretanto, não invalidam esta pesquisa, mas ao contrário, sugerem novos estudos a esse respeito, com amostra, critérios e método que pudessem nos levar a resultados mais fidedignos. O reconhecimento precoce da associação poderia facilitar o manejo de ambas as doenças e em especial a determinação pré-operatória do risco cirúrgico para pacientes que têm alguma

indicação para tal conduta, já que é sabido tratar-se a doença hepática alcoólica de um elemento facilitador da morbidade trans e pós-operatória.

Justifica-se a importância de novos estudos pelos seguintes motivos:

- 1) alterações como ascite, icterícia e hipertensão portal ocorrem também na pancreatite crônica sem comprometimento hepático<sup>12</sup>;
- 2) 27 a 67 % dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica experimentam dor crônica severa o suficiente para indicar intervenção cirúrgica<sup>23</sup>;
- 3) a estenose do ducto colédoco é outra complicação que pode ocorrer com certa frequência nesses pacientes e pode indicar a necessidade de realização de anastomose biliodigestiva. Esta é frequentemente subclínica e de magnitude difícil de avaliar sem a realização de uma biópsia hepática (que pode apontar a concomitância de DHA na mesma amostra)<sup>21,22</sup>.



## **6. CONCLUSÃO**

Conclui-se que a taxa de associação de doença hepática de possível etiologia alcoólica entre os vinte pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica estudados é alta (70%).

Foram identificados 5 pacientes (25%) com cirrose hepática associada à pancreatite crônica alcoólica.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Adams, H. W., Webster, P. D., Mainz, D. L. Association of chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis. *J Med Assoc Ga* 1980; 69(9): 759-63.
2. Wyngaarden, J. B., Smith, L. H. Jr., Bennett, J. C. *Cecil Tratado de medicina interna*. 19<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
3. Chebli, J. M. F., Lobo, E., Lanzoni, V. P., Neves M. M. Asymptomatic hepatopathy is frequent in chronic alcoholic pancreatitis. *Mt Sinai J Med* 1997; 64(2): 125-9.
4. Pietri, H., Rizzo, L., Teleechea, J., Bernard, J. P., Berthezene, P., Sarles, H. Liver cirrhosis and chronic calcifying pancreatitis are associated with different morphotypes. *Digestion* 1991; 48: 173-8.
5. Noronha, M., Dreiling, D. A., Bordalo, O. Sequential changes from minimal pancreatic inflammation to advanced alcoholic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1983; 21(11): 666-73.
6. Dutta, S. K., Mobrahan, S., Iber, F. L. Associated liver disease in alcoholic pancreatitis. *Am J Dig Dis* 1978; 23(7): 618-22.
7. Renner, I. G., Savage, W. T., Stace, N. H., Pantoja J. L., Schultheis, W. M., Peters, R. L. Pancreatitis associated with alcoholic liver disease. A review of 1022 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1984; 29(7): 593-9.
8. Caradonna, P., Costamagna, G., Benedetti, G., Gentiloni, N., Gasbarrini, G. B. Chronic pancreatitis prevalence in liver cirrhosis. Morphological and functional study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28(2): 91-4.

9. Angelini, G., Merigo, F., Degani, G., Camplani, N., Bovo, P., Pasini, A. F., et al. Association of chronic alcoholic liver and pancreatic disease: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1985; 80(12): 998-1003.
10. Jalleh, R. P., Gilbertson, J. A., Williamson, R. C., Foster, C. S. Morphological and immunohistochemical analysis of the human liver in chronic pancreatitis. *Gut* 1991; 32(11): 1386-91.
11. Oomi, K., Amano, M. The epidemiology of pancreatic disease in Japan. *Pancreas* 1998; 16(3): 233-7.
12. Dani, R., Nogueira, C. E. D., Ribeiro, M., Nunes, A. Concomitância de lesões hepáticas com pancreatite crônica calcificante do alcoólatra. Estudo de 60 casos. *Arq Gastroenterol* 1983; 20(3): 103-7.
13. Gullo, L., Casadei, R., Campione, O., Grigioni, W., Marrano, D. Alcoholic liver disease in alcoholic chronic pancreatitis: a prospective study. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27(2): 69-72.
14. Ammann, R. W. A clinically based classification system for alconolic chronic pancreatitis: summary of na international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14(3): 215-21.
15. Tanaka, T. Low frequency of associated liver cirrhosis in chronic alcoholic pancreatitis (letter). *Am J Gastroenterol* 1990; 85(2): 213.
16. Sofia, C., Cadime, A., Cotrim, I., Souto, P., Freitas, D., Monteiro, G. Coexistência de doença hepática e pancreática no alcoólico crônico. Situação rara ou frequente? *Acta Med Port* 1992; 5(5): 235-8.
17. Greiner, L., Schubert, E., Franken, F. H. Coincidence of chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcohol abuse. A x-ray and histomorphological study. *Z Gastroenterol* 1983; 21(9): 526-32.
18. Mörl, M., Piechulek, H. Liver damage in chronic calcified alcohol-induced pancreatitis. *Z gastroenterol* 1987; 25(6): 325-30.

19. Wilson, C., Auld, C. D., Schlinkert, R., Hasan, A. H., Imrie, C. W., MacSween, R. N. et al. Hepatobiliary complications in chronic pancreatitis. *Gut* 1989; 30(4): 520-7.
20. Dani, R., Castro, L. P. *Gastroenterologia clínica*. 3ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1993.
21. Afroudakis, A., Kaplowitz, N. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis. *Hepatology* 1981; 1(1): 65-72.
22. Lesur, G., Levy, P., Flejou, J. F., Belghiti, J., Fekete, F., Bernardes, P. Factors predictive of liver histopathological appearance in chronic alcoholic pancreatitis with common bile duct stenosis and increased serum alkaline phosphatase. *Hepatology* 1993; 18(5): 1078-81.
23. Ammann, R. W., Muellhaupt, B., Zurich pancreatitis study group The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132-40.
24. Homma, T. Criteria for pancreatic disease diagnosis in Japan: diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 16(3): 250-4.

## **NORMAS ADOTADAS**

Normatização para os trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina – resolução nº 001/99 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina; 2ª edição – Florianópolis, 1999.



## RESUMO

Foram analisados os prontuários médicos de 20 pacientes alcoolistas com diagnóstico comprovado de pancreatite crônica alcoólica e que tivessem sido submetidos à biópsia hepática ou necrópsia, para investigação da frequência de uma possível doença hepática alcoólica associada à pancreatite crônica.

A idade média dos pacientes no momento do estudo era de 35,7 anos (variação de 21 a 53). A ingesta alcoólica média dos pacientes foi de 141,2 (24 a 368) gramas de etanol por dia por um período de 15,2 (6 a 32) anos.

Setenta e cinco por cento das amostras (15/20) apresentavam alterações e 25% das mesmas (5/20) eram normais.

Noventa e três por cento (14/15) das amostras de tecido hepático consideradas alteradas apresentavam alterações de etiologia possivelmente alcoólica e 1 (6,7%) era sugestiva de colestase extra-hepática.

Quando foram comparados idade, ingesta alcoólica em gramas de etanol por dia e em anos dos pacientes cirróticos com aqueles não-cirróticos, não encontramos diferenças estatisticamente significativas. Não foi possível determinar, devido ao tamanho da amostra, se a bioquímica hepática poderia servir como parâmetro para a individualização dos indivíduos cirróticos.

Conclui-se que a frequência da associação é alta e que deve ser considerada para permitir melhor manejo de ambas as condições, especialmente na determinação do risco cirúrgico de tais pacientes.

## SUMMARY

Medical records of 20 chronic alcoholic with a primary confirmed diagnosis of alcoholic chronic pancreatitis who had been submitted to liver biopsy or necropsy were analyzed, in order to investigate the frequency of a possible alcoholic liver disease associated to the chronic pancreatitis.

The patients' mean age at the time of the study was 35,7 years (ranging from 21 to 53). The mean alcohol consumption was 141,2 (24 to 368) grams of ethanol per day over a period of 15,2 (6 to 32) years.

Liver biopsy was altered in 75% of the patients and was normal in the remaining 25%.

Ninety three per cent (14/15) of the liver specimens that were considered to be altered, presented alterations considered suggestive of or not characteristic but compatible with an alcoholic etiology and 1 specimen was suggestive of extra-hepatic cholestasis.

When the cirrhotic patients were compared with the non-cirrhotic ones, no statistic difference was found in relation to the variables age or alcohol consumption in grams of ethanol per day or in years.

It was not possible, due to the size of the sample, to determine if biochemical study of the liver could play a role as a parameter to individualize cirrhotic patients.

We conclude that the frequency of this association is high, and it should be considered, in order to obtain a better management of the two conditions, especially when assessing the preoperative risk of such patients.





16. Tempo decorrido entre o início da ingesta alcoólica e o 1º episódio de “dor pancreática” (em anos): \_\_\_\_\_

17. Exames de imagem/comprobatórios do diagnóstico da Pancreatite Crônica: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### **Critérios Diagnósticos Para Pancreatite Crônica Segundo a “Japan Pancreas Society” - 1995.**

Os seguintes critérios aplicam-se primariamente a pacientes com sinais e sintomas sugestivos de pancreatite crônica. Um diagnóstico de pancreatite crônica é feito quando um ou mais destes critérios são preenchidos. Em pacientes assintomáticos, exames confirmatórios deveriam ser repetidos vários meses mais tarde. As modalidades diagnósticas listadas estão dispostas na seqüência em que são usadas na prática e são independentes umas das outras.

#### **Pancreatite Crônica Definitiva**

- 1a. **US:** litíase pancreática evidenciada por ecos hiperecogênicos com sombra acústica posterior.
- 1b. **TC:** litíase pancreática evidenciada por calcificações intrapancreáticas.
2. **CPER:** (i) dilatação irregular dos ramos do ducto pancreático de intensidade variável com distribuição disseminada através de todo o pâncreas, ou (ii) dilatação irregular do ducto pancreático principal e ramos proximal a obstrução completa ou incompleta do ducto pancreático principal (com litíase pancreática ou rolhas de proteína).
3. **Teste da secretina:** concentração de bicarbonato anormalmente baixa associada a baixo débito enzimático ou baixo volume secretor.

4. **Exame histológico:** fibrose irregular com destruição e perda de parênquima exócrino em amostras de tecido obtidas por biópsia, cirurgia ou autópsia. A fibrose tem uma distribuição irregular e em “colcha de retalhos” nos espaços interlobulares. Fibrose intralobular isolada não é específica para pancreatite crônica.

5. Adicionalmente, rolhas protéicas, litíase pancreática, dilatação do ducto pancreático, hiperplasia e metaplasia do epitélio ductal, e formação de cistos são observados.

### **Pancreatite Crônica Provável**

1a. **US:** hiperecogenicidades intrapancreáticas grosseiras, dilatação irregular dos ductos pancreáticos, ou deformidade pancreática com contorno irregular.

1b. **TC:** deformidade pancreática com contorno irregular

2. **CPER:** dilatação irregular do ducto pancreático principal isolada; falhas de enchimento intraductais sugestivas de litíase pancreática não calcificada ou de rolhas de proteína.

3a. **Teste da secretina:** (i) concentração de bicarbonato anormalmente baixa isoladamente, ou (ii) baixo débito enzimático com volume secretor baixo.

3b. **“Tubeless tests”:** anormalidades simultâneas no teste do ácido BT-paraaminobenzóico e teste da quimiotripsina fecal, observados em duas oportunidades distintas, com vários meses de intervalo entre elas.

4. **Exame histológico:** fibrose intralobular com um dos seguintes achados: perda de parênquima exócrino, ilhotas de Langerhans isoladas, ou pseudocistos.

\* **Observação:** pacientes com pancreatite crônica provável são tratados mesmo antes que o diagnóstico definitivo seja estabelecido por estudos de acompanhamento.

**TCC  
UFSC  
CM  
0460**

**N.Cham. TCC UFSC CM 0460**

**Autor: Rauber, Jeronimo L**

**Título: Associação entre pancreatite crô**



972810227

Ac. 253609

**Ex.1**

**Ex.1 UFSC BSCCSM**